

⑤

Int. Cl. 2:

C 07 D 401-12

⑯ BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

A 61 K 31-445

DEUTSCHES



PATENTAMT

DT 23 41 965 A1

⑪

Offenlegungsschrift 23 41 965

⑰

Aktenzeichen:

P 23 41 965.0

⑳

Anmeldetag:

20. 8. 73

㉔

Offenlegungstag:

6. 3. 75

③

Unionspriorität:

③② ③③ ③① —

⑤④

Bezeichnung:

N-[1-(ω -Phenylalkyl)-piperidyl-4]-N-(α -pyridyl)-carbonsäureamide, deren Säureadditionssalze, Verfahren zu deren Herstellung, sowie deren Verwendung als Arzneimittel

⑦①

Anmelder:

C.H. Boehringer Sohn, 6507 Ingelheim

⑦②

Erfinder:

Langbein, Adolf, Dr.; Merz, Herbert, Dr.; Walther, Gerhard, Dr.; Stockhaus, Klaus, Dr.; 6507 Ingelheim

C.H. Boehringer Sohn, Ingelheim am Rhein
=====

N-[1-(ω -Phenylalkyl)-piperidyl-4]-N-(α -pyridyl)-carbonsäure-

amide, deren Säureadditionssalze, Verfahren zu

deren Herstellung sowie deren Verwendung

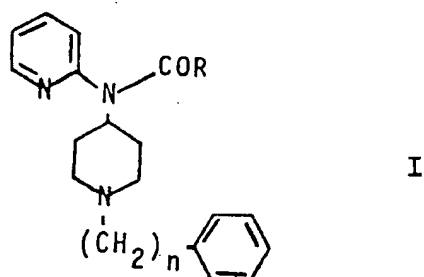
als Arzneimittel

Aus der französischen Patentschrift M 2430 (Chemical Abstracts 62, P 14634) sind 4-Phenylaminopiperidine mit starker analgetischer Wirkung bekannt. Eine dieser Verbindungen, N-(1-Phenäthyl-4-piperidyl)-propionanilid (generic name Fentanyl) ist seit 1963 als morphinstarkes Analgetikum im Handel. Es spielt heute u. a. in der Kombination mit dem Neuroleptikum 1-{1-[3-(p-Fluorbenzoyl)-propyl]-1,2,3,6-tetrahydro-4-pyridyl}-2-benzimidazolinon (generic name Droperidol) in der Neuroleptanalgesie eine große Rolle. Fentanyl besitzt aber als sehr starkes morphinähnliches Analgetikum eine erhebliche Suchtpotenz.

Ziel der vorliegenden Erfindung war es daher, Verbindungen zu

finden, die ebenfalls analgetisch stark wirksam sind, jedoch keine suchtmachenden Eigenschaften besitzen.

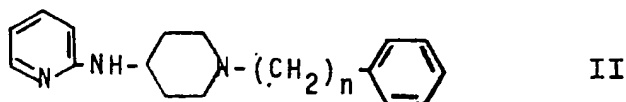
Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind neue N-[1-(ω -Phenylalkyl)-piperidyl-4]-N-(α -pyridyl)-carbonsäureamide, der allgemeinen Formel



und deren Säureadditionssalze mit wertvollen therapeutischen Eigenschaften, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie deren Verwendung als Arzneimittel. In der Formel I bedeuten die Reste R gerade oder verzweigte Alkylreste mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen, Alkoxyreste mit bis zu 2 Kohlenstoffatomen oder den Phenylrest und n eine Zahl von 2 bis 4.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann nach folgenden Verfahren erfolgen:

a) Acylierung eines 1-Phenylalkyl-4-N-(α -pyridyl)-aminopiperidin der Formel



worin n die oben genannte Bedeutung hat, mit einem Acylierungsmittel der Formel

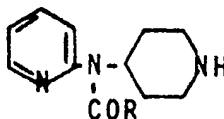


III

worin R wie oben angegeben definiert ist und X ein Halogenatom oder den Rest RCOO bedeutet.

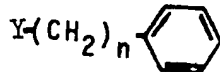
Die Umsetzung wird normalerweise in nicht hydrolisierenden organischen Lösungsmitteln, vorzugsweise in Gegenwart säurebindender Mittel durchgeführt. Die Temperaturen sind innerhalb weiter Grenzen variabel, sie reichen normalerweise von Raumtemperatur bis zur Siedetemperatur des Reaktionsgemisches.

b) Umsetzung eines Piperidyl-(4)-N-(α -pyridyl)-carbonsäureamids der Formel



IV

worin R die oben genannte Bedeutung besitzt, mit einem Alkylierungsmittel der Formel



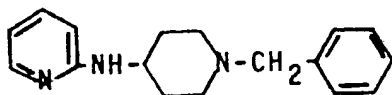
V

worin n wie oben angegeben definiert ist und Y ein Halogenatom oder eine Arylsulfonyloxy- oder Alkylsulfonyloxygruppe bedeutet.

2341965

Die Alkylierung wird mit der berechneten Menge oder einem geringen Überschuß des Alkylierungsmittels durchgeführt. Zweckmäßig alkyliert man in Gegenwart eines säurebindenden Mittels. Dabei verwendet man zweckmäßig ein inertes Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch. Die Reaktionstemperatur ist innerhalb weiter Grenzen variabel. Bevorzugt werden Temperaturen zwischen $^{\circ}\text{C}$ und der Siedetemperatur des Lösungsmittels oder Lösungsmittelgemisches.

Die Herstellung der Ausgangsverbindungen verläuft ausgehend vom α -Chlorpyridin durch Umsetzung mit 4-Amino-1-benzyl-piperidin in Gegenwart von Kupferpulver zum 4-[N-(α -Pyridyl)-amino]-1-benzyl-piperidin der Formel



VI

Zwecks Herstellung von Ausgangsverbindungen der Formel II wird die Verbindung der Formel VI entbenzyliert und anschließend zu Verbindungen der Formel II alkyliert. Verbindungen der Formel IV erhält man ausgehend von Verbindungen der Formel VI, durch Acylierung und anschließende Entbenzylierung.

Die erfindungsgemäßen N-[1-(ω -Phenylalkyl)-piperidyl-4]-N-(α -pyridyl)-carbonsäureamide der allgemeinen Formel I sind Basen und können auf übliche Weise in ihre physiologisch verträglichen Säureadditionssalze überführt werden. Zur Salzbildung geeignete Säuren sind beispielsweise Mineralsäuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Jodwasserstoffsäure, Fluorwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Salpetersäure oder organische Säuren wie Essigsäure, Propionsäure, Buttersäure, Valeriansäure, Pivalinsäure, Capronsäure,

Caprinsäure, Oxalsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Äpfelsäure, Benzoessäure, Phthalsäure, Zimtsäure, Salizylsäure, p-Hydroxybenzoessäure, Ascorbinsäure, 8-Chlor-theophillin, Methansulfonsäure, Äthanphosphonsäure und dgl.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I sowie deren Säureadditionssalze üben eine therapeutisch nutzbare Wirkung auf das Zentralnervensystem aus. Sie besitzen eine starke analgetische Wirksamkeit, wobei morphinähnliche Vergiftungserscheinungen, wie Atemdepression, Manegetrieb und Straubschwanzphänomen praktisch nicht mehr zu beobachten sind.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I sowie deren Säureadditionssalze können enteral oder auch parenteral angewandt werden. Die Dosierung für die orale Anwendung liegt bei 10 bis 300 mg, vorzugsweise zwischen 50 und 150 mg, für die parenterale Anwendung werden zweckmäßigerweise Dosen von etwa 30 bis 100 mg verwendet. Die Verbindungen der Formel I bzw. deren Säureadditionssalze können auch mit anderen schmerzstillenden Mitteln oder mit andersartigen Wirkstoffen, z.B. Sedativa, Tranquilizer, Hypnotika, Neuroleptika kombiniert werden. Geeignete galenische Darreichungsformen sind beispielsweise Tabletten, Kapseln, Zäpfchen, Lösungen, Suspensionen oder Pulver; hierbei können zu deren Herstellung die üblicherweise verwendeten galenischen Hilfs-, Träger-, Spreng- oder Schmiermittel oder Substanzen zur Erzielung einer Depotwirkung Verwendung finden. Die Herstellung derartiger galenischer Darreichungsformen erfolgt auf übliche Weise nach den bekannten Fertigungsmethoden.

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung, ohne deren Anwendungsbereich einzuschränken.

A. HerstellungsbeispieleBeispiel 1 (Verfahren a)a) 4-[N-(α -Pyridyl)-N-(äthoxycarbonyl)-amino]-1-phenäthylpiperidin-hydrochlorid

2,81 g (0,01 Mol) 4-[N-(α -Pyridyl)-amino]-1-phenäthylpiperidin (0,01 Mol) wurden in 15 ml Chloroform und 2 ml Pyridin mit 5,36g (0,05 Mol) Chlorameisensäureäthylester 24 Stunden am Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wurde die Lösung auf 500 g Eis unter Zugabe von 50 ml konzentriertem Ammoniak geschüttet. Die Lösung wurde mit je 50 ml CHCl_3 fünf Mal ausgeschüttelt. Nach dem Waschen mit Wasser wurde über Na_2SO_4 getrocknet, abgesaugt und eingeeengt. Der ölige Rückstand wurde in 20 ml Äthanol gelöst, mit 2 ml 5 N äthanolischer Salzsäure schwach sauer gestellt und vorsichtig mit Äther versetzt. Man erhielt 2,5 g Hydrochlorid der obigen Verbindung in einer Ausbeute von 64,2 % der Theorie mit einem Schmelzpunkt von 183 - 186°C.

Die für diese Reaktion benötigte Verbindung 4-[N-(α -Pyridyl)-amino]-1-phenäthylpiperidin wurde auf folgendem Weg hergestellt:

b) 4-[N-(α -Pyridyl)-amino]-1-benzylpiperidin

79,2 g \triangleq 65,6 ml 2-Chlorpyridin (0,7 Mol), 380,4 g 4-Amino-1-benzylpiperidin (2 Mol) und 45,9 g Kupferpulver (0,75 g Atom) wurden 20 Std. bei 180°C Innentemperatur gerührt. Nach dem Abkühlen wurde das dunkle Öl in 750 ml 6 N Salzsäure gelöst, mit 50 g Aktiv-Kohle versetzt, kurze Zeit erhitzt und über 20 g Kieselgur abgesaugt. Die Lösung wurde abgekühlt und mit 30 %iger Natronlauge auf pH = 4,5 - 5 eingestellt. Diese Lösung (Ph 1) wurde drei Mal mit je 100 ml Methylenchlorid (Ph 2) ausgeschüttelt. Die wässrige Phase (Ph 1) wurde nun mit 30 %iger Natronlauge auf pH = 8 eingestellt und vier Mal mit je 150 ml Äther

ausgeschüttelt. Diese Ätherphase (Ph 3) wurde mit Wasser zwei Mal geschüttelt, getrocknet und eingeeengt. Die beiden wässrigen Phasen (Ph 4) wurden für die Rückgewinnung von 4-Aminopiperidin beiseite gestellt. Aus der Ätherphase (Ph 3) blieben 127 g Rückstand mit einem Rohschmelzpunkt von 90 - 100°C. Es wurde einmal aus Petroläther (Kp: 80 - 110°C) umkristallisiert. Man erhielt 78,3 g in einer Ausbeute von 55,7 % der Theorie mit einem Schmelzpunkt von 106 - 107°C.

Zurückgewinnung von Ausgangschemikalien:

Die organische Phase (Methylenchlorid) Ph 2 lieferte nach Waschen mit Wasser, Trocknen und Einengen 20 g Chlorpyridin zurück.

Die wässrige Phase (Ph 4) wurde mit Ätzkali gesättigt. Dabei schied sich nicht umgesetztes 4-Amino-1-benzylpiperidin ab, das abgetrennt wurde. Die wässrige Phase wurde noch einmal mit Methylenchlorid geschüttelt. Das ölige Aminopiperidin wurde mit dem Methylenchlorid vereinigt, eingeeengt und der Rückstand im Hochvakuum über fester KOH destilliert. Man erhielt so 228 g des eingesetzten 4-Amino-1-benzylpiperidins zurück, was etwa 60 % des eingesetzten Materials entspricht. Der Siedepunkt beträgt 96 - 100°C bei 0,2 mm.

o) 4-[N-(α -Pyridyl)-amino]-piperidin

26,7 g (0,1 Mol) 4-[N-(α -Pyridyl)-amino]-1-benzylpiperidin wurden in 500 ml Äthanol gelöst, mit 5 g Palladium/Kohle (10 %) versetzt und bei 5 at Druck und 60°C entbenzyliert. Nach dem Absaugen des Katalysators wurde die Lösung eingeeengt und der Rückstand aus Essigester umkristallisiert.

2341965

Es wurden 19,5 g in einer Ausbeute von 91 % mit einem Schmelzpunkt von 158 - 161° C erhalten.

d) 4-[N-(α -Pyridyl)-amino]-1-phenäthylpiperidin

1,77 g (0,01 Mol) 4-[N-(α -Pyridyl)-amino]-piperidin wurden mit 2,04 g (0,011 Mol) 2-Phenyläthylbromid und 1,26 g (0,015 Mol) Natriumbicarbonat in 25 ml Tetrahydrofuran/Dimethylformamid (3 : 1) 5 Stunden am Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wurde eingeeengt und mit Chloroform mehrmals ausgeschüttelt. Die Chloroformphase wurde mit Wasser 5 mal geschüttelt, getrocknet und eingeeengt. Das hinterbleibende Öl wurde in 20 ml Äthanol gelöst, mit 2 ml 5 N äthanolischer HCl und Äther versetzt. Es kristallisierten 2,3 g Hydrochlorid der obigen Verbindung in einer Ausbeute von 72,3 % der Theorie mit einem Schmelzpunkt von 223 - 225° C.

Beispiel 2: (Verfahren b)

a) 4-[N-(α -Pyridyl)-N-(propionyl)-amino]-1-phenäthylpiperidin-Hydrochlorid

2,69 g (0,01 Mol) 4-[N-(α -Pyridyl)-N-(propionyl)-amino]-piperidinhydrochlorid und 2,04 g (0,011 Mol) 2-Phenyläthylbromid wurden mit 2,52 g Natriumbicarbonat (0,03 Mol) in 25 ml Tetrahydrofuran/Diemthylformamid (3:1) 4 Stunden am Rückfluß erhitzt. Anschliessend wurden 100 ml Methylenchlorid zugefügt und die Suspension 5 mal mit je 100 ml Wasser geschüttelt.

Die organische Phase wurden über Na₂SO₄ getrocknet und eingeeengt. Der ölige Rückstand wurde in 20 ml Äthanol gelöst, mit 2 ml 5 N äthanolischer Salzsäure und anschließend mit Äther versetzt. Es kristallisierten 1,95 g Hydrochlorid obiger Verbindung in einer Ausbeute von 52 % der Theorie mit einem Schmelzpunkt von 217 - 221° C.

Das für die Herstellung benötigte 4-[N-(α -Pyridyl)-N-(propionyl)-amino]-piperidin wird auf folgendem Weg gewonnen:

2341965

b) 4-[N-(α -Pyridyl)-N-(propionyl)-amino]-1-benzylpiperidin

2,67 g (0,01 Mol) 4-[N-(α -Pyridyl)-amino]-1-benzylpiperidin werden mit 6 g Propionsäureanhydrid 1,5 Stunden am Rückfluß erhitzt. Dann wurde das überschüssige Anhydrid im Vakuum abgezogen und der Rückstand auf 100 g Eis und 20 ml konzentrierten Ammoniak geschüttet. Die Suspension wurde 3 mal mit 100 ml Methylenchlorid extrahiert, getrocknet und über Na_2SO_4 und eingeengt. Der Rückstand wurde aus Äthanol umkristallisiert. Es wurden 2,8 g obiger Verbindung in einer Ausbeute von 86,7 % der Theorie mit einem Schmelzpunkt von 90 - 93° erhalten.

c) 4-[N-(α -Pyridyl)-N-(propionyl)-amino]-piperidin-hydrochlorid

3,23 g (0,01 Mol) 4-[N-(α -Pyridyl)-N-(propionyl)-amino]-1-benzylpiperidin werden in das Monohydrochlorid übergeführt und in 50 ml Äthanol gelöst. Nach Zugabe von 5 g Palladium-Kohle wurde bei 5 atm. Druck und 20° C entbenzyliert. Die Lösung wurde abgesaugt, eingeengt und aus Äthanol/Äther umkristallisiert. Es wurden 2,56 g Hydrochlorid in einer Ausbeute von 95 % d. Theorie mit einem Schmelzpunkt von 221 - 222° C erhalten.

Analog den vorstehenden Beispielen wurden die folgenden Verbindungen hergestellt.

2341965

| Beispiel Nr. | R | n | Ausbeute % d.Th. | Schmp. ° C | Verfahren |
|-----------------|---------------------------------|---|---------------------|---------------|-----------|
| 3 | CH ₃ | 2 | 57 | 83-4 | b |
| 4 | n-C ₃ H ₇ | 2 | 62 | 208-9 | b |
| 5 | i-C ₃ H ₇ | 2 | 53 | 219-20 | b |
| 6 | Ph | 2 | 67 | 235-40 | b |
| 7 | C ₂ H ₅ | 3 | 24 | 119-24 | a |
| 8 | C ₂ H ₅ | 4 | 32 | 189-91 | a |

B. Formulierungsbeispiele

Beispiel A: Tabletten

| | |
|---|-----------------|
| 4-[N-(α -Pyridyl)-N-(äthoxycarbonyl) -amino]- 1-phenyläthyl-piperidin-hydrochlorid | 50,0 mg |
| Milchzucker | 95,0 mg |
| Maisstärke | 45,0 mg |
| kolloidale Kieselsäure | 2,0 mg |
| lösliche Stärke | 5,0 mg |
| Magnesiumstearat | 3,0 mg |
| insgesamt | <u>200,0 mg</u> |

Herstellung:

Der Wirkstoff wird mit einem Teil der Hilfsstoffe gemischt und mit einer Lösung der löslichen Stärke in Wasser granuliert. Nach dem Trocknen des Granulats wird der Rest der Hilfsstoffe zugemischt und die Mischung zu Tabletten verpreßt.

509810/1160

Beispiel B: Dragees

| | |
|--|----------|
| 4-[N-(α -Pyridyl)-N-(propionyl) -amino]- 1-phenäthyl-piperidin-hydrochlorid | 75,0 mg |
| Milchzucker | 100,0 mg |
| Maisstärke | 65,0 mg |
| kolloidale Kieselsäure | 2,0 mg |
| lösliche Stärke | 5,0 mg |
| Magnesiumstearat | 3,0 mg |
| | <hr/> |
| insgesamt | 250,0 mg |

Herstellung:

Der Wirkstoff und die Hilfsstoffe werden wie im Beispiel A beschrieben zu Tablettenkernen verpreßt, die mit Zucker, Talkum und Gummiarabikum in üblicher Weise dragiert werden.

Beispiel C: Suppositorien

| | |
|---|----------|
| 4-[N-(α -Pyridyl)-N-(äthoxycarbonyl) - amino]-1-phenyläthyl-piperidin-hydrochlorid | 50,0 mg |
| Milchzucker | 250,0 mg |
| Suppositorienmasse q.s. ad | 1,7 g |

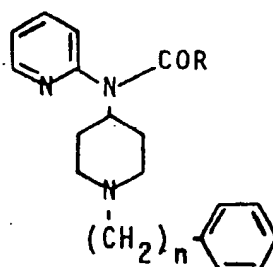
Herstellung:

Der Wirkstoff und der Milchzucker werden miteinander innig vermischt und die Mischung in die geschmolzene Suppositorienmasse gleichmäßig suspendiert. Die Suspensionen werden in gekühlten Formen zu Suppositorien von 1,7 g Gewicht ausgegossen.

- Patentansprüche -

P A T E N T A N S P R Ü C H E

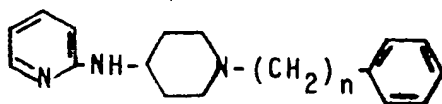
1. N-[1-(ω-Phenylalkyl)-piperidyl-4]-N-(α-pyridyl)-carbonsäureamide der allgemeinen Formel



I

worin R einen geraden oder verzweigten Alkylrest mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen, eine Alkoxygruppe mit bis zu 2 Kohlenstoffatomen oder den Phenylrest und M eine Zahl von 2 bis 4 bedeutet, sowie deren Säureadditionssalze.

2. 4-[N-(α-Pyridyl)-N-(äthoxycarbonyl)-amino]-1-phenäthylpiperidin.
3. 4-[N-(α-Pyridyl)-N-propionyl-amino]-1-phenäthylpiperidin
4. Verfahren zur Herstellung von N-[1-(ω-Phenylalkyl)-piperidyl-4]-N-(α-pyridyl)-carbonsäureamide der allgemeinen Formel I und deren Säureadditionssalze, dadurch gekennzeichnet, daß man
 - a) ein 4-[N-(α-Pyridyl)-amino]-1-phenalkyl-piperidin der Formel



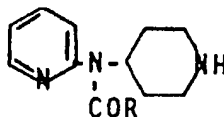
II

worin n die oben genannte Bedeutung besitzt, mit einem Acylierungsmittel der Formel



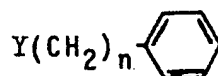
III

worin R wie oben angegeben definiert ist und X ein Halogenatom oder eine RCOO Gruppe bedeutet, umgesetzt; oder
b) ein N-(Piperidyl-4) —N-(α -pyridyl)-carbonsäureamid der Formel



IV

worin R wie oben angegeben definiert ist, mit einem Phenalkylderivat der Formel



V

worin n wie oben angegeben definiert ist und Y ein Halogenatom oder eine Arylsulfonyloxy oder Alkylsulfonyloxygruppe bedeutet, alkyliert; und
gegebenenfalls die Verbindungen der Formel I in ihre physiologisch unbedenklichen Säureadditionssalze überführt.

5. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß man die Umsetzungen in Gegenwart eines Lösungsmittels oder Lösungsmittelgemisches durchführt.
6. Verfahren nach Anspruch 4 und/oder 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzungen in Gegenwart eines säurebindenden Mittels durchführt.

7. Pharmazeutische Zubereitungen, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Wirkstoff eine oder mehrere Verbindungen der allgemeinen Formel I oder deren physiologisch verträgliche Säureadditionssalze enthalten.
8. Verfahren zur Herstellung von Arzneimitteln nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß man eine oder mehrere Verbindungen der allgemeinen Formel I oder deren Säureadditionssalze mit üblichen galenischen Hilfs-, Träger-, Spreng- oder Schmiermitteln oder Substanzen zur Erzielung einer Depotwirkung zu Tabletten, Zäpfchen, Dragees, Pulver, Lösungen und Emulsionen formuliert.
9. Methode zur Bekämpfung von Schmerzzuständen mittels Verbindungen der Formel I oder deren physiologisch verträglichen Säureadditionssalzen.
10. Methode nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß man die Verbindungen in einer Dosierung von 100 bis 300 mg anwendet.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.